慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Ultrastructural Analysis of the Pazanodal Junction of Myelinated Fibers in 31-Month-Old-Rats.
Sub Title	31ヶ月齢ラットでの髄鞘化神経線維のパラノードジャンクションにおける超微細構造の分析
Author	杉山, 一郎
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.4 (2004. 12) ,p.25-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20041202-0025

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Ultrastructural Analysis of the Paranodal Junction of Myelinated Fibers in 31-Month-Old-Rats.

(31ヶ月齢ラットでの髄鞘化神経線維のパラノードジャンクションにおける超微細構造の分析)

杉　山　　一　郎

内容の要旨

老化とともに神経系においては、ニューロンの萎縮や喪失、グリア細胞やミエリン（髄鞘）の低形成など、多くの形態的変化がもたらされ、加齢による脳機能低下の原因になっていると考えられている。

その中でも、ミエリンは、神経系において、電気的インパルスの伝導度を高め、情報処理能力を増すという重要な役割を果たしている。最近、老化に伴って、大脳灰白質の質量はほぼ保たれるのに対して、大脳白質量が著明に減少していくことが分かり、その大きな原因のひとつがミエリンの喪失であるとの報告がされている。

今回私は、31ヶ月の老齢ラット大脳を材料として、はじめに電子顕微鏡を用いて形態学的解析を試みた。すると神経軸索のパラノード領域において、マクロファージの出現、ミエリンと軸索との分離、ミエリンの層構造の分裂及び風船形成など、1ヶ月の若齢ラットには見られない所見を認めた。神経軸索のパラノード領域は、軸索が髄鞘化されていく際の起始部となる、ミエリン形成において極めて重要な領域であり、老齢ラットではこの領域において非常に特徴的な所見を示していることが分かった。組織化学の結果からは、この変化が特に脳梁において顕著であることが示唆された。さらに生化学的解析を試みたところ、主要なミエリン関連タンパク質の構成パターンについては若齢及び老齢ラットで大きな差を認めなかったが、ミエリンの総量については、老齢ラットにおいて減少がみられることが分かった。そこで個々のミエリン関連タンパク質について、ウェスタンブロット法で比較してみると、ミエリン塩基性タンパク質（MBP）において、そのアイソフォームのひとつである21.5-kDaが、若齢では産生しているのに対し、老齢ではほとんど産生していないことが判明した。他のミエリン関連タンパク質についても比較してみたが、若齢と老齢との間で、違いを認めなかった。

この結果は、21.5-kDa MBPが、パラノード領域におけるミエリン構造の維持等において、重要な役割を担っている可能性を示唆するものである。

この研究のさらなる追究により、加齢による脳機能低下や、痴呆など加齢に関係すると考えられている神経疾患、そしてミエリンの形成と維持において異常を認める疾患について、原因を解明していかれるものと考えている。

論文審査の要旨

加齢に伴う脳機能低下の原因として、ニューロンの萎縮や喪失、グリア細胞やミエリン（髄鞘）の低形成などの形態的変化があるといわれている。ミエリンは、神経系において、電気的インパルスの伝導度を高め、情報処理能力を増す役割を果たしている。老化に伴う大脳白質量減少の原因のひとつとしてミエリンの喪失が報告されている。本研究では、31ヶ月の老齢ラット大脳を材料として、電子顕微鏡を用いた形態学的解析と生化学的解析を行い、老化による変化を検討した。電顕では、神経軸索のパラノード領域を中心として、マクロファージの出現、ミエリンと軸索との分離、ミエリンの層構造の分裂及び風船形成などの特徴的な所見を認めた。生化学的解析では、主要なミエリン関連タンパクの構成パターンは若齢と老齢で大きな差を認めなかったが、ミエリンの総量については、老齢で減少していた。ウェスタンブロット法による個々のミエリン関連タンパクの解析では、ミエリン塩基性タンパク質（MBP）において、アイソフォームのひとつである21.5-kDaが、老齢で産生が低下していることが判明した。この結果から、21.5-kDa MBPが、パラノード領域におけるミエリン形成に、重要な役割を担っている可能性が示唆された。

審査では、まず、電顕標本を作製する際の灌流固定の方法についての質問がなされた。リンゲル液で十分に血液を灌流してから、固定液でも灌流、浸透固定しており、電顕像でのartifactの影響は少ないと回答された。また、老齢ラットでは具体的に何か症状のようなものがあったかとの質問がなされた。focalな症状は認めなかったが、全体的に活動性の低下、運動能力の低下を認めていたと回答された。またMBPのウェスタンブロット解析の結果で、老齢ラットでのdegraded MBPのバンドが強く出すぎているのではとの指摘があった。Degraded MBPのバンドについては、数回施行した確認実験でも強弱はまちまちで、特異的でなく、どの実験においても21.5-kDa MBPは産生が弱かったことが説明された。さらに遺伝子レベルでは、老齢と若齢で差があるのかとの質問がされたが、遺伝子レベルでの確認については、今後実験をすすめていくとの回答がされた。細胞分画法についても言及があり、実際にパラノード領域が採れているのか、パラノードの変化を見るにはコントロールをとり、プロテアーゼインヒビターの活性を見るべきであるとの助言がなされた。またinternal controlの必要性についても助言があった。さらにMBP遺伝子に関連して、golli proteinについての質問がなされた。MBP遺伝子がproduceする２つのタンパクファミリーの１つで、自己免疫の過程で重要なタンパクであり、ミエリンの構成物質ではないとの回答がされた。

以上、本研究は今後さらに検討すべきいくつかの課題を残しているが、老化によるミエリンの形成異常およびミエリン塩基性タンパクとの関連が示唆された点において、有意義な論文であると評価された。

論文審査担当者　主査　外科学　河瀬　斌
　　解剖学　仲嶋　一範　　生理学　岡野　栄之
　　病理学　岡田　保典
学力確認担当者：北島　政樹、仲嶋　一範
　　審査委員長：仲嶋　一範

試問日：平成16年 7月26日